

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 29496

(54) **Nouveaux dérivés de la pyrodazinone utilisables en thérapeutique comme agents
anti-thrombotiques et anti-hypertenseurs.**

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 D 403/04; A 61 K 31/50; C 07 D 401/04.

(22) Date de dépôt 17 octobre 1978, à 14 h 11 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 20 du 16-5-1980.

(71) Déposant : YOSHITOMI PHARMACEUTICAL IND. LTD, résidant au Japon.

(72) Invention de : Toru Nakao, Shinro Setoguchi et Osamu Yaoka.

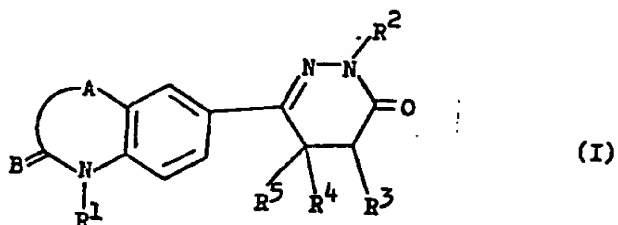
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder.

Express Mail No. EJ881198617US
PD-5712-01-MJA

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyridazinone utilisables en thérapeutique comme agents anti-thrombotiques et anti-hypertenseurs.

Les composés selon la présente invention sont des dérivés de la pyridazinone caractérisés par la formule générale :



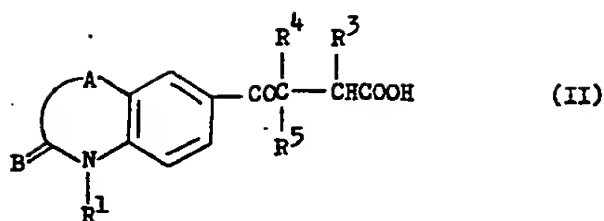
ainsi que leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables; dans ladite formule A représente un groupe méthylène, un groupe éthylène ou un groupe vinylidène et dans le cas où A représente un groupe éthylène ou vinylidène, il peut être substitué par un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle); B = $C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ représente $O = C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ou $H_2C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle), un groupe alkanoyl (par exemple l'acétyl, le propionyl ou le butyryl), un groupe alkyl-sulfonyl (par exemple le méthanesulfonyl ou l'éthanesulfonyl) ou un groupe benzoyl qui peut être lui-même substitué par au moins un substituant sur une position quelconque du noyau phényle, chaque substituant étant indépendamment choisi entre un atome d'halogène (par exemple le fluor, le chlore ou le brome) un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle) ou un groupe alcoxy inférieur (par exemple le méthoxy ou l'éthoxy); R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, le pentyle, l'hexyle, l'octyle, le nonyle, le décyle, le pentadécyle, l'hexadécyle, l'heptadécyle, l'octadécyle, le nonadécyle, l'eicosyle, l'heneicosyle ou le docosyle), un groupe hydroxy-alkyl inférieur (par exemple l'hydroxyméthyle, le 2-hydroxyéthyle ou le 3-hydroxypropyle), un groupe carbamoylalkyle (par exemple le carbamoylhexyle, le carbamoyloctyle, le carbamoyldécyle ou le carbamoylundécyle), un groupe naphthyloxyalkyle (par exemple le naphthyl-oxy-méthyle ou le 2-naphthyloxyéthyle), un groupe oxoalkyle (par exemple le 3-oxobutyle ou le 4-oxobutyle) ou un groupe $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n$ dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydro-

gène ou un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle) ou encore R^6 et R^7 forment avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle (par exemple la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine ou la N-méthylpipérazine) et n est égal à 2 ou à 3; R^3 représente un atome d'hydrogène; R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle), un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle (par exemple l'acétoxyméthyle, le propionyloxyméthyle ou le butyryloxyméthyle); et R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle); ou bien R^3 forme avec soit R^4 soit R^5 une liaison unique.

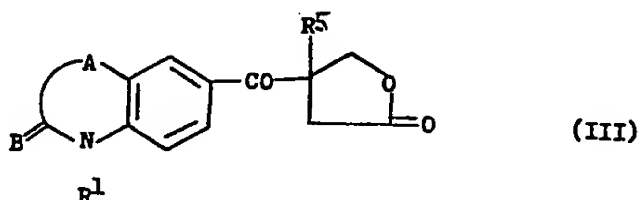
Les composés préférés répondant à la formule (I) sont ceux dans lesquels A représente un groupe éthylène ou un groupe vinylène qui peut être lui-même substitué par un groupe alkyle inférieur; $B = C <$ représente $O = C <$; R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n$ dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou peuvent représenter ensemble avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle et n est égal à 2 ou 3; R^3 représente un atome d'hydrogène; R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle inférieur et R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

Les composés encore préférés répondant à la formule (I) sont ceux dans lesquels A représente un groupe éthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle inférieur; $B = C <$ représente $O = C <$; R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n$, dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou forment avec un atome d'azote voisin un hétérocycle et n est égal à 2 ou 3; R^3 représente un atome d'hydrogène; R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle inférieur; R^5 représente un atome d'hydrogène.

On peut selon l'invention préparer les composés répondant à la formule (I) en faisant réagir un composé de formule :



dans laquelle chacun des symboles a la définition précédente, ou l'un de ses dérivés fonctionnels (par exemple un ester ou un anhydride d'acide) avec un composé de formule :



5 dans laquelle chaque symbole a la signification précédente, avec un composé de formule :



10 dans laquelle R^2 a la signification précédente, ou son hydrate, le produit obtenu étant ensuite, si on le désire, estérifié, alkylé, acylé, sulfoné, dyhydrogéné, ou converti en un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

15 La réaction du composé de formule (II) avec le composé de formule (IV) est habituellement réalisée en l'absence d'un solvant ou dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le tétrahydrofurane, le dioxane, le benzène, le toluène, le chloroforme, la diméthylformamide ou un de leurs mélanges à température ambiante ou sous chauffage.

20 La réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (IV) est de préférence réalisée par chauffage sous reflux de 1 à 20 heures dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

Le composé de formule (I) dans lequel R^4 représente un groupe alkanoyloxyméthyl inférieur peut être préparé par estérification du composé de formule (I) dans lequel R est un groupe

hydroxyméthyle. On réalise avantageusement la réaction par chauffage sous reflux pendant 1 à 10 heures en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine dans un solvant inerte tel que le chloroforme, la diméthylformamide ou le tétra-

5 hydrofurane. L'agent estérifiant, par exemple, est l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique ou l'une de leurs dérivés fonctionnels (par exemple un anhydride d'acide ou un halogénure d'acide).

Le composé de formule (I) dans lequel R^2 est autre

10 qu'un atome d'hydrogène peut être préparé par alkylation du composé de formule (I) dans lequel R^2 est un atome d'hydrogène. La réaction est de préférence réalisée à une température de 0 à 100°C pendant 1 à 10 heures en présence d'un agent désacidifiant convenable tel que l'hydrure de sodium, le méthoxyde de sodium

15 ou l'amidure de sodium dans un solvant tel que la diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone ou le tétrahydrofurane. L'agent alkylant peut être un halogénure d'alkyle (par exemple l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle, le bromure de butyle, le bromure d'octyle ou

20 le bromure de docosyle), un halogénure d'hydroxy alkyle inférieur (par exemple le bromure de 2-hydroxyéthyle ou le bromure de 3-hydroxypropyle), un halogénure de carbamoylalkyle (par exemple le bromure de 10-carbamoyldécyle), un halogénure de naphthylalkyle (par exemple le bromure de 2-(2-naphthyl)-

25 éthyle), un halogénure d'oxoalkyle (par exemple le bromure de 4-oxopentyle), $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n-Hal$ dans laquelle R^6, R^7 et n ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène tel que le bromure de 1-diméthylaminoéthyle, le bromure de 3-diméthylaminopropyle, le bromure de 2-morpholino-

30 éthyle ou le bromure de 3-pipéridinopropyle), ou un sulfonate organique correspondant (par exemple le méthanesulfonate de méthyle ou le p-toluènesulfonate de méthyle) ou un sulfate (par exemple le sulfate de diméthyle).

Le composé de formule (I) dans laquelle $B = C <$

35 représente $H_2C <$ et R^1 représente un groupe alkanoyle, un groupe alkylsulfonyle ou un groupe benzoyle pouvant être substitué par au moins un substituant sur une position quelconque du noyau phényle, chaque substituant étant indépendamment choisi entre un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe

alcoxy inférieur, peut être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $B = C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ représente $H_2C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ et R^1 représente un atome d'hydrogène, avec un agent acylant tel qu'un anhydride d'acide ou un halogénure d'acide ou un halogénure d'alkyl-sulfonyl tel que le chlorure de méthanesulfonyl. On conduit avantageusement la réaction dans un solvant convenable tel que le benzène, le toluène, le chloroforme ou le dioxane si on le désire en présence d'un agent désacidifiant tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou la pyridine qui peut être également utilisé comme solvant, ou la triéthylamine.

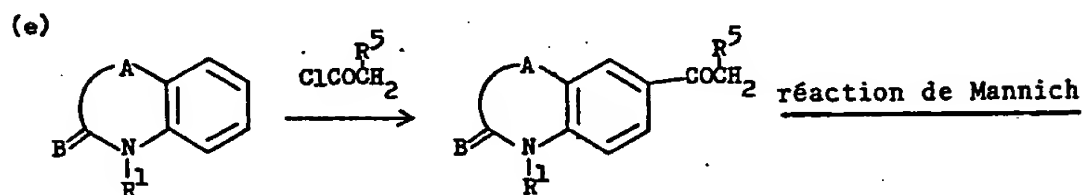
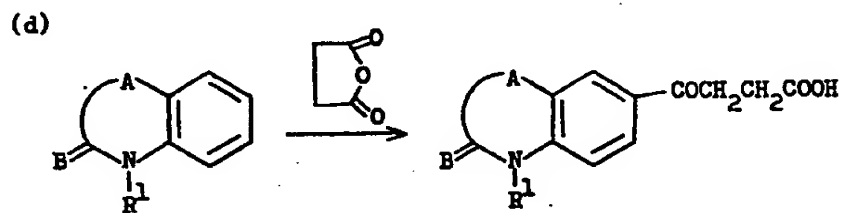
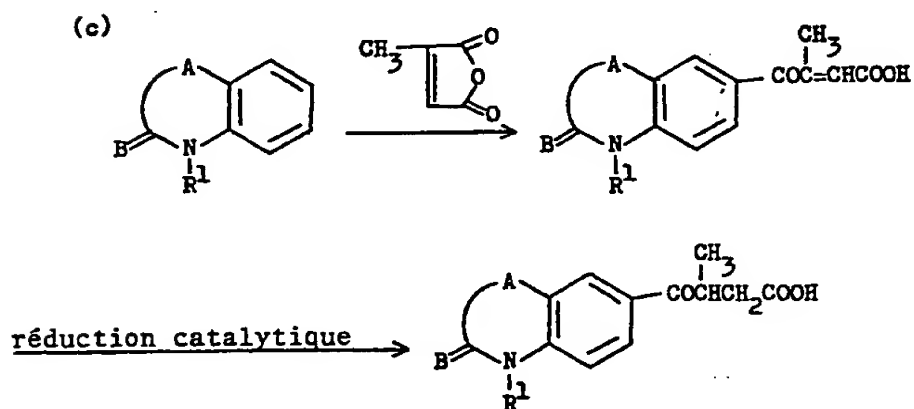
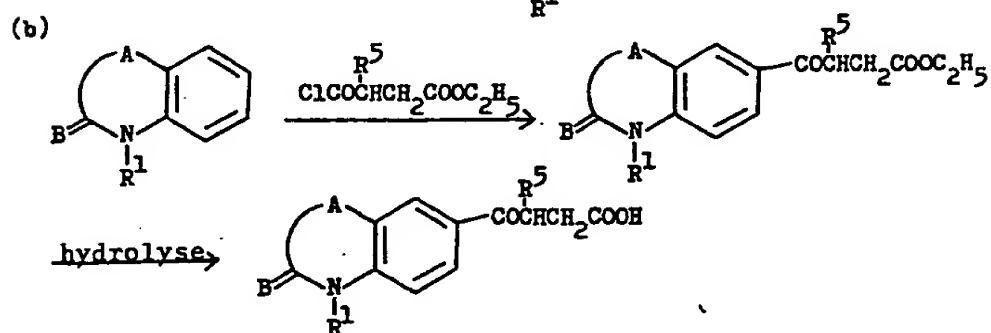
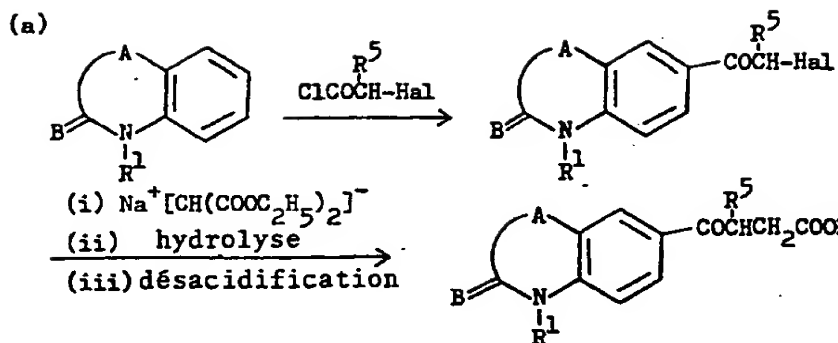
Le composé de formule (I) dans laquelle $B = C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ représente $H_2C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ et R^1 représente un atome d'hydrogène peut être préparé par hydrolyse d'un composé de formule (I) dans laquelle $B = C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ représente $H_2C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ et R^1 représente un groupe alkanoyl, un groupe alkylsulfonyl ou un groupe benzoyl pouvant être substitué par au moins un substituant dans l'une quelconque des positions du noyau phényle, chaque substituant pouvant être indépendamment choisi entre un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alcoxy inférieur. L'hydrolyse est de préférence réalisée par chauffage sous reflux en présence d'hydroxyde de sodium dans un alcool. Le composé de formule (I) dans laquelle R^3 forme avec R^4 ou R^5 une simple liaison peut être préparé par déshydrogénation d'un composé de formule (I) dans laquelle R^3 représente un atome d'hydrogène, R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle inférieur et R^5 représente un atome d'hydrogène et un groupe alkyle inférieur. On conduit de préférence la réaction à une température de 0 à 100°C pendant plusieurs heures, en présence d'un agent déshydrogénant tel que le brome ou le chlore avec ou sans un solvant inerte tel que le chloroforme, le dichloroéthane, le benzène, le toluène ou l'acide acétique.

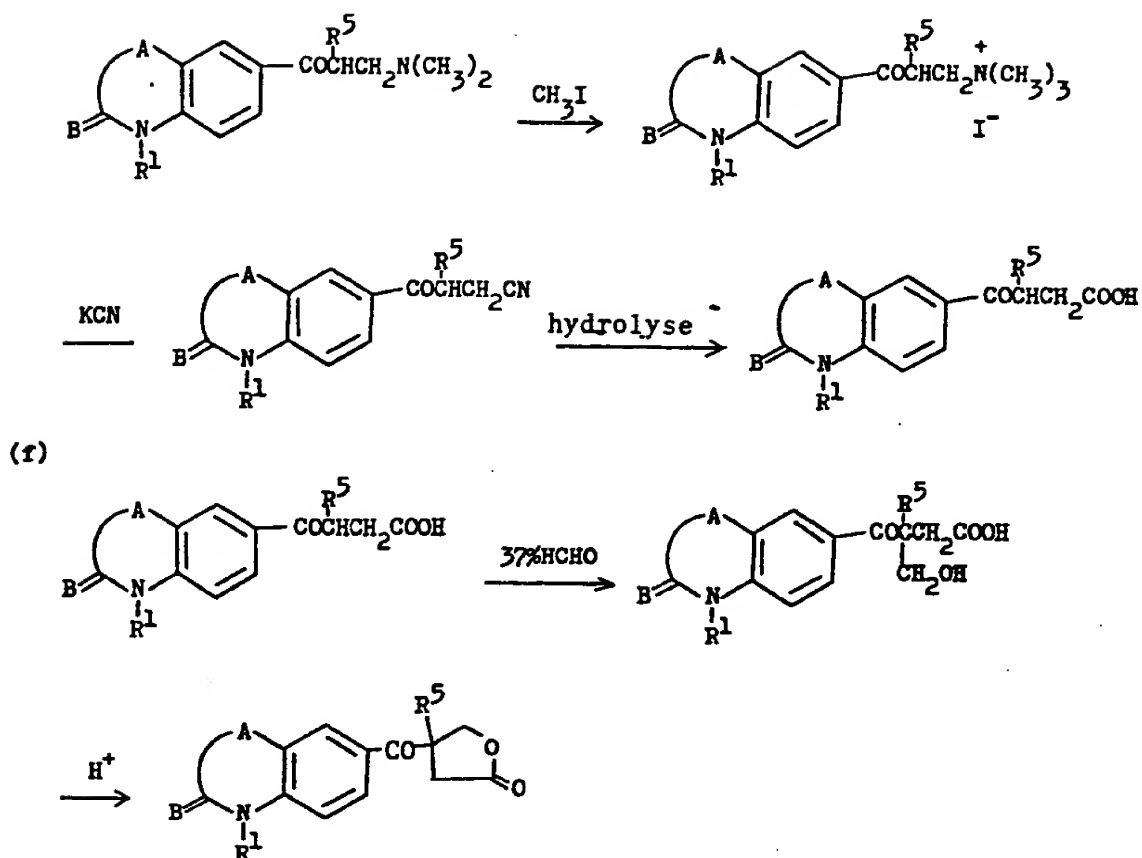
Le composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe vinylène pouvant être substitué par un groupe alkyle inférieur peut être préparé par déshydrogénation d'un composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe éthylène pouvant être substitué par un groupe alkyle inférieur. La réaction est de préférence conduite à température ambiante ou sous reflux pendant plusieurs heures, en présence d'un agent déshydro-

gérant tel que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, la 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone ou le palladium sur carbone dans un solvant inerte tel que le méthanol, le benzène, le toluène, le xylène ou le dioxane.

5 Les composés de la présente invention peuvent être convertis de manière classique en sels d'addition d'acide correspondants avec divers acides minéraux ou organiques tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, maléique, fumarique, oxalique et citrique.

10 Les composés de départ de formule (II) et (III) peuvent être préparés de manière classique comme illustré par les schémas réactionnels ci-après :





Exemples de composés de départ

- (1) Acide 4-oxo-4-(1-méthyl-2-oxoindolin-5-yl)-3-méthylbutanoïque, fondant à 180-182°C;
- (2) Acide 4-oxo-4-(1-méthyl-2-oxoindolin-5-yl)butanoïque, fondant à 236-240°C;
- (3) Acide 4-oxo-4-(indolin-5-yl)-3-méthylbutanoïque, fondant à 193-195°C;
- (4) Acide 4-oxo-4-(1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-yl)-3-méthylbutanoïque ;
- (5) Acide 4-oxo-4-(1,4,4-triméthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-yl)-3-méthylbutanoïque: fondant à 133-135°C;
- (6) Acide 4-oxo-4-(4-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-yl)-3-méthylbutanoïque , fondant à 172-174°C.
- (7) Acide 4-oxo-4-(1,4,5-triméthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-yl)butanoïque, fondant à 194-197°C

- (8) Acide 4-(1-éthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)carbonyl- γ -butyrolactone, fondant à 135-138°C et
(9) Acide 4-(1-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)carbonyl- γ -butyrolactone, fondant à 142-144°C.

5 Les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables présentent une activité inhibitrice sur l'aggrégation des plaquettes ainsi qu'une activité anti-hypertensive comme le démontrent par exemple les essais suivants :

10

Méthodes d'essais

I. Activité inhibitrice sur l'aggrégation des plaquettes chez le rat et le lapin

15 On utilise un groupe de 4-6 rats (250-300g) ou de 3 lapins (3-3,5kg). On obtient le sang citraté 2 heures après le traitement par voie orale au moyen des composés soumis à l'essai. L'aggrégation des plaquettes du plasma enrichi en plaquettes est amorcée par addition de $1,5 \times 10^{-5}$ M de diphosphate d'adénosine et mesurée au moyen d'un aggrégomètre du type Born à six canaux
20 (G.V.R.Born, J.Physiol.162,67(1962)). Les résultats sont réunis au tableau I ci-après et exprimés en pourcentages d'inhibition de l'aggrégation par rapport au groupe témoin.

II. Activité anti-hypertensive sur des rats spontanément hypertendus

25 On utilise un groupe de cinq rats spontanément hypertendus (300-350g). On détermine la pression sanguine dans la queue par un manomètre de queue de rats (NARCO PE-300), sans anesthésie, immédiatement avant, puis 5 heures après le traitement par voie orale au moyen des composés soumis à l'essai. Le rat est chauffé à
30 40°C pendant 10 mn. L'appareil détecte les pulsations du débit sanguin dans la queue par une sonde de pulsations. Le débit artériel sanguin est interrompu en appliquant une pression à la queue au moyen d'une manchette pneumatique. Le débit sanguin ré-apparaît quand on diminue la pression de la manchette. La
35 valeur est approximativement égale à la pression sanguine maximum. Les résultats sont réunis au tableau I ci-après et sont exprimés en mmHg de diminution de la pression sanguine maximum 5h après le traitement.

Composés soumis à l'essai

- Composé A : 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé B : 6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé C : 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé D : 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé E : 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé F : 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé G : 6-(5-éthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé H : 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé I : 6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé J : 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- Composé K : 6-[5-méthyl-2-(2-morpholinoéthyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one

Résultats

TABLEAU I

Composé	Dose (mg/kg, po)	Pourcent inhibition ag- grégation des plaquettes		Diminution de la pression sanguine dans la queue en SHR (mmHg)
		Rat	Lapin	
A	0.03	62	93±2(SE)	
	0.10	61		
	0.30			23
	1.0			56
B	3	51	85±6	31
	30			62

Composé	Dose (mg/kg, po)	Pourcent inhibition aggrégation des pla- quettes		Diminution de la pression sanguine dans la queue en SHR (mmHg)
		Rat	Lapin	
C	3	59	93 \pm 1	48
	30			63
D	0.1	38		
	0.3		78 \pm 6	16
	3.0			71
E	10	43		
	30		48 \pm 16	
F	3	62		
	30			92
G	3	34		
H	3	46		
I	3	46		
	30			47
J	3	35		
K	3	51	75 \pm 8	45

Les agents inhibiteurs de l'aggrégation des plaquettes sont utiles dans la prophylaxie ou la thérapie des thrombo-embolies induites par plaquettes et dans la modification des autres processus pathologiques faisant intervenir les plaquettes telles que l'athérosclérose chez l'être humain. Par suite, ces agents sont utiles comme médicaments pour le traitement des patients souffrant des affections ou désordres suivants : (i) désordres tels que les attaques ischémiques transitoires, cécité monoculaire transitoire, état de choc complet , (ii) affections cardiaques ischémiques telles que l'infarctus du myocarde , (iii) thrombose des autres artères , (iv) thrombose microcirculatoire et (v) thrombose veineuse. Ces agents sont également utiles chez des patients possédant des valves cardiaques prothétiques ou des shunts artério-veineux et ainsi que comme médicaments anti-hypertenseurs.

Les composés de formule (I) et leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés en toute sécurité comme agents anti-thrombotiques ou anti-hypertenseurs soit seuls ou soit sous forme d'une préparation pharmaceutique avec
5 un véhicule ou adjuvant classique, par voie orale, sans effets secondaires pour le patient.

La composition pharmaceutique peut prendre la forme de comprimés, de granules, poudres ou capsules pour l'administration orale ou de solution injectable pour l'administration sous-cutanée
10 ou intramusculaire. Le choix du véhicule est déterminé par la forme préférée d'administration, la solubilité des composés et la pratique pharmaceutique.

EXEMPLE DE FORMULATION

15 On prépare des comprimés à 10 mg ayant la composition suivante :

	Composé A	10,0 mg
	Lactose	32,0 mg
	Cellulose microcristalline	4,7 mg
20	Amidon de blé	12,0 mg
	Stéarate de magnésium	0,3 mg
	Talc	<u>1,0 mg</u>
		60,0 mg

La dose quotidienne orale des composés de formule (I) ou de
25 leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables chez l'être humain s'étage habituellement de 0,1 à 100 mg mais peut varier selon l'âge, le poids et/ou la gravité de l'état à traiter ainsi que la sensibilité à la médication.

On va maintenant expliquer plus en détails l'invention
30 grâce aux exemples illustratifs suivants :

EXEMPLE 1

On chauffe au bain-marie pendant 4 heures une solution de 7g d'acide 4-oxo-4-(1-méthyl-2-oxoindolin-5-yl)butanoïque et 3ml d'hydrate d'hydrazine dans 70 ml de diméthylformamide. On sépare par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans la diméthylformamide ce qui donne 4,0g de 5-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1 méthylindolin-2-one sous forme de prismes

jaune pâle fondant à 261-264°C.

EXEMPLE 2

On chauffe sous reflux au bain-marie pendant 2 heures une solution de 27g d'acide 4-oxo-4-(indolin-5-yl)-3-méthylbutanoïque (chlorhydrate) et 15 ml d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml d'éthanol. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on ajoute de l'eau au résidu. On sépare par filtration les cristaux précipités, on les lave à l'eau et on les recristallise dans l'éthanol ce qui donne 20g de 5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)indoline sous forme de cristaux blancs fondant à 187-189°C.

EXEMPLE 3

A une solution de 5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)indoline dans 100 ml de chloroforme, on ajoute 5 ml de triéthylamine en agitant. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte 3 ml d'anhydride acétique. Après maintien à température ambiante pendant 1 heure, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On sépare par filtration les cristaux résiduels, on les lave à l'eau et on les recristallise dans l'éthanol ce qui donne 4,3g de 5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-acétylindoline sous forme de cristaux blancs fondant à 258-261°C.

Les composés suivants peuvent être préparés de manière analogue :

- 25 5-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)indolin-2-one, fondant à 340°C avec décomposition;
5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)indolin-2-one fondant à 276°C;
5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthylindolin-2-one, fondant à 213-214°C;
30 5-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthanésulfonyl-indoline, fondant à 230-232°C
6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, fondant à 210°C;
6-[3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine, fondant à 166-168°C;

- 6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-(4-fluorobenzoyl)-1-
2,3,4-tétrahydroquinoléine;
6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-(3,4-dichlorobenzoyl)-
1,2,3,4-tétrahydroquinoléine;
5 6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-(4-méthoxybenzoyl)-
1,2,3,4-tétrahydroquinoléine;
6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,2,3,4-tétra-
hydroquinoléine, fondant à 154-157°C ;
6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-acétyl-1,2-
10 3,4-tétrahydroquinoléine, fondant à 175-178°C;
6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-(4-méthylbenzoyl)-1-
2,3,4-tétrahydroquinoléine;
5-(5-butyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)indoline;
6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2-
15 3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 166-168°C;
6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,2,3,4-tétra-
hydroquinoléin-2-one, fondant à 300-305°C avec décomposition;
6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-(4-chloro-
benzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine fondant à 236-238°C
20 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2-
3,4-tétrahydroquinoléine, fondant à 164-165°C.

EXEMPLE 4

- On chauffe sous reflux au bain-marie pendant 2 heures une solu-
25 tion de 2,72g d'acide 4-oxo-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-
quinoléin-6-yl)-3-méthylbutanoïque et 1,5g de 2-hydrazinoéthanol
dans 30 ml d'éthanol. On concentre le mélange réactionnel sous
pression réduite et on ajoute de l'eau au résidu. On recueille par
filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans
30 l'isopropanol ce qui donne 2,5g de 6-[2-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-
3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahy-
droquinolin-2-one sous forme de cristaux incolores fondant à 171-
173°C.

EXEMPLE 5

- 35 A une solution de 5,4g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropy-
ridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one dans 50ml
de diméthylformamide on ajoute 1,1g d'hydrure de sodium à 50%.

- Après agitation pendant environ 30 mn, on ajoute 2,4g de bromure d'éthyle et on agite le mélange à environ 40°C pendant une heure. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau et on l'extrait par 100 ml d'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait sur sulfate de magnésium et on le concentre sous pression réduite. On recristallise le résidu dans l'éthanol ce qui donne 3,7g de 6-(2-éthyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one sous forme de cristaux incolores fondant à 170-172°C.
- 10 On peut préparer les composés suivants de manière analogue :
- 6-[2-(2-naphthyloxy)éthyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 127-129°C;
- 5- [2-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-indoline, fondant à 117-120°C;
- 15 6-(2-butyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 109-110°C;
- 6-(5-méthyl-2-octadécyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 66-70°C;
- 20 6-(2-docosyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 65-67°C;
- 6-(5-méthyl-2-pentadécyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 68,5 - 70,5°C;
- 6-[2-(4-oxopentyl)-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 80-83°C;
- 25 6-[2-(10-carbamoyldécyl)-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 77-81°C;
- 6-(2-heptadécyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 76-78°C;
- 30 6-(2-hexadécyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 70-71°C
- 5-(2-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthylindolin-2-one, fondant à 200-203°C.

35

EXEMPLE 6

A une solution de 3g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-2-one dans 30 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,9g d'hydrure de sodium à 50%. Après agitation pendant environ 30 mn, on ajoute

- 1,7g de chlorure de 2-morpholinoéthyle et on agite le mélange à environ 50°C pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau glacée et on l'extrait par 150 ml de chloroforme. On sèche l'extrait sur du carbonate de potassium et on le concentre sous pression réduite. Au résidu on ajoute de l'acide chlorhydrique alcoolique et on recueille par filtration les cristaux précipités. La recristallisation dans l'isopropanol donne 2,5g de chlorhydrate de 6-[5-méthyl-2-(2-morpholinoéthyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-2-one fondant à 243-246°C.
- On peut préparer les composés suivants de manière analogue :
- Chlorhydrate hémidraté de 6-[5-méthyl-2-(2-morpholinoéthyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 221-229°C;
- Chlorhydrate de 6-[5-méthyl-2-(3-pipéridinopropyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 232-233°C;
- Dichlorhydrate de 6-[5-méthyl-2-(3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 257-259°C avec décomposition ;
- Chlorhydrate de 6-[2-(2-diméthylaminoéthyl)-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 237-239°C avec décomposition .
- Chlorhydrate de 6-[2-(3-diméthylaminopropyl)-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl]-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 220-224°C.

EXEMPLE 7

- On chauffe sous reflux pendant une heure un mélange de 20g d'acide 4-oxo-4-(1,4,4-triméthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)-3-méthylbutanoïque, 10g d'hydrate d'hydrazine et 200 ml d'éthanol. Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans l'éthanol ce qui donne 15,1g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 238-241°C.

EXEMPLE 8

A un mélange de 6g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one et 60 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,8g d'hydrure de sodium. Après 30 mn, on ajoute 4,6g de bromure de butyle au mélange et
5 on agite l'ensemble pendant 1 heure. Après achèvement de la réaction, on verse le mélange dans de l'eau glacée et on sépare par filtration les cristaux précipités que l'on recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau ce qui donne 5,2g de 6-(2-butyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-
10 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 137-139°C.

EXEMPLE 9

A un mélange de 12g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-pyridazin-6-yl)-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one et 200ml
15 d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 8,4g de brome. On chauffe le mélange en agitant à 60-70°C pendant 3 heures puis on chasse le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on ajoute de l'eau et on recueille par filtration les cristaux précipités. Une recristallisation dans l'acide acétique
20 donne 6,5g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant au-dessus de 300°C.

EXEMPLE 10

25 On chauffe au reflux pendant 48h un mélange de 5,4g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, 5,5g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone et 500 ml de benzène. Après refroidissement, on recueille par filtration les cristaux précipités. On lave le filtrat avec
30 une solution à 10% de soude et on le sèche sur sulfate de sodium. On chasse le solvant par distillation sous pression réduite. On réunit le résidu et les cristaux et on les purifie par chromatographie sur colonne. On recristallise les cristaux résultant dans le méthanol ce qui donne 1,5 g de 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one,

fondant à 248-251°C.

Les composés suivants peuvent être préparés d'une manière analogue :

- 5 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 223-225°C;
- 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 275-278°C;
- 6-(3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 233-235°C;
- 10 6-(2,5-diméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 165-169°C;
- 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 270-274°C;
- 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;
- 15 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;
- 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one;
- 20 6-(5-éthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one;
- 6-(2-éthyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one;
- 6-(5-éthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;
- 25 6-(5-méthyl-2-propyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;
- 6-(2,5-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-6-yl)-1,4-diméthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;
- 30 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-butyl-4,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.

EXEMPLE 11

- On chauffe sous reflux pendant 1 nuit une solution de 4,9g de
- 35 4-(1-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)carbonyl-γ-butyrolactone et 3,0 ml d'hydrate d'hydrazine à 85% dans 50 ml d'éthanol. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on ajoute de l'eau glacée au résidu. Après repos du mélange, on recueille par filtration les cristaux précipités et

on les recristallise dans l'eau ce qui donne 2,5g de 6-(5-hydroxy-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one sous forme de prismes incolores fondant à 201-204°C.

5

EXEMPLE 12

On chauffe sous reflux au bain-marie pendant 3 h une solution de 13,6g de 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, 5,8g d'anhydride acétique et 10 ml de triéthylamine dans 300 ml de chloroforme.

10 On lave à l'eau le mélange réactionnel. On le sèche sur du carbonate de potassium et on le concentre sous pression réduite. On dissout le résidu dans une petite quantité d'acétate d'éthyle. Après repos de la solution, on recueille par filtration les cristaux précipités et on les recristallise dans l'isopropanol ce
15 qui donne 7,3g de 6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, sous forme d'aiguilles fondant à 149-153°C.

On peut préparer les composés suivants d'une manière analogue:

20 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 325-330°C;
6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 241-243°C;
6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-
25 éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 198-200°C;
6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 157-159°C;
6-(5-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à
30 218-219°C;
6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 230-232°C;
6-(5-butyryloxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 93-98°C;
35 6-(5-hydroxyméthyl-2-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one;
6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-

diméthyl-1,2-dihydroquinoléin-2-one;

6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4-

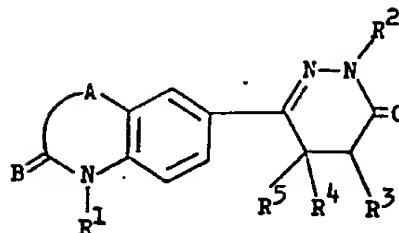
diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one, fondant à 222-223°C;

6-(2-butyl-5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4, -tétrahydropyridazin-6-yl)-

1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin 2-one

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de la pyridazinone caractérisés par la formule générale :



dans laquelle A représente un groupe méthylène, un groupe éthylène ou un groupe vinylidène et dans le cas où A représente un groupe éthylène ou vinylidène, il peut être substitué par un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle); B = C < représente O = C < ou H₂C <; R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle), un groupe alkanoyl (par exemple l'acétyl, le propionyle ou le butyryl), un groupe alkyl-sulfonyl (par exemple le méthanesulfonyl ou l'éthanesulfonyl) ou un groupe benzoyl qui peut être lui-même substitué par au moins un substituant sur une position quelconque du noyau phényle, chaque substituant étant indépendamment choisi entre un atome d'hydrogène (par exemple le fluor, le chlore ou le brome), un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle) ou un groupe alcoxy inférieur (par exemple le méthoxy ou l'éthoxy); R² représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, le pentyle, l'hexyle, l'octyle, le nonyle, le décyle, le pentadécyle, l'hexadécyle, l'heptadécyle, l'octadécyle, le nonadécyle, l'eicosyle, l'heneicosyle ou le docosyle), un groupe hydroxy-alkyl inférieur (par exemple l'hydroxyméthyle, le 2-hydroxyéthyle ou le 3-hydroxypropyle), un groupe carbamoylalkyle (par exemple le carbamoylhexyle, le carbamoyloctyle, le carbamoyldécyle ou le carbamoylundécyle), un groupe naphthyloxyalkyle (par exemple le naphthyloxyméthyle ou le 2-naphthyloxyéthyle), un groupe oxoalkyle (par exemple le 3-oxobutyle ou le 4-oxobutyle)

- ou un groupe $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n$ - dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, lepropyle ou le butyle) ou encore R^6 et R^7 forment avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle (par exemple la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine ou la N-méthylpipérazine) et n est égal à 2 ou à 3 ; R^3 représente un atome d'hydrogène ; R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle), un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle (par exemple l'acétoxyméthyle, le propionyloxyméthyle ou le butyryloxyméthyle) ; et R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (par exemple le méthyle, l'éthyle, le propyle ou le butyle) ; ou bien R^3 forme avec soit R^4 soit R^5 une liaison unique, ainsi que leurs sels d'additions d'acides pharmaceutiquement acceptables.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule I, A représente un groupe éthylène ou un groupe vinylène qui peut être lui-même substitué par un groupe alkyle inférieur ; $B = C <$ représente $O = C <$; R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe $(R^6)(R^7)N-(CH_2)_n$ dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou peuvent représenter ensemble avec l'atome d'azote voisin un hétérocycle et n est égal à 2 ou 3 ; R^3 représente un atome d'hydrogène ; R^4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle inférieur et R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule I, A représente un groupe éthylène éventuellement substitué par un groupe alkyle inférieur ; $B = C <$ représente $O = C <$; R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe $(R^6)(R^7)N-CH_2)_n$, dans lequel R^6 et R^7 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou forment avec un atome d'azote voisin un hétérocycle et n est égal à 2 ou 3, R^3 représente

un atome d'hydrogène; R⁴ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkanoyloxyméthyle inférieur ; R⁵ représente un atome d'hydrogène.

- 5 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-10 6-yl)-1,4-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il 15 consiste en la 6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
8. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- 20 9. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-[5-méthyl-2-(2-morpholinoéthyl)-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl]-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
10. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il 25 consiste en la 6-(5-éthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
11. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- 30 12. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-acétoxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
13. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-35 6-yl)-1-éthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
14. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(5-hydroxyméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.

15. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la 6-(2,5-diméthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazin-6-yl)-1,4,4-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-2-one.
- 5 16. Application des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comme médicaments anti-thrombotiques et anti-hypertenseurs, et notamment dans le traitement des patients souffrant des affections ou désordres suivants : (i) désordres tels que les attaques ischémiques transitoires, cécité monoculaire transitoire, état de choc complet, (ii) affections
- 10 cardiaques ischémiques telles que l'infarctus du myocarde, (iii) thrombose des autres artères, (iv) thrombose microcirculatoire et (v) thrombose veineuse; ces agents étant également utiles chez les patients possédant des valves cardiaques prothétiques ou des shunts artério-veineux et ainsi que comme médicaments
- 15 anti-hypertenseurs.

THIS PAGE BLANK (USPTO)